

SEARCH

SEARCH

INDEX

DETAIL

JAPANESE

1 / 1

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number : 09-124564  
 (43) Date of publication of application : 13.05.1997

(51) Int.CI. C07C215/44  
 C07C219/24  
 C12P 13/00  
 C12P 41/00  
 // C07M 7:00

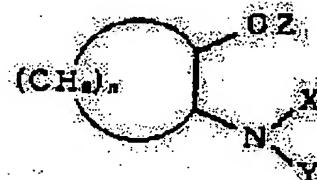
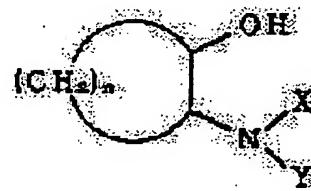
(21) Application number : 07-287543 (71) Applicant : NIKKO RIKA KK  
 (22) Date of filing : 06.11.1995 (72) Inventor : IRIUCHIJIMA SHINOBU  
 IDA YUTAKA  
 KIKUCHI SATOSHI

## (54) OPTICALLY ACTIVE COMPOUND MIXTURE AND ITS PRODUCTION

## (57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain an optically active compound mixture which comprises a specific optically active amino alcohol and an optically active amino alcohol ester having the reverse configuration to the former and is useful as an optical resolution agent or a chiral auxiliary for synthesizing optically active medicines and agrochemicals.

SOLUTION: This optically active compound mixture comprises (A) an optically active isomer of a compound (A') of the formula I (X and Y are each a (substituted) alkyl, an aryl; X and Y may incorporate to form a (substituted) alkylene or an alkylene containing hetero atoms; n is 3-6) and (B) a compound which is a compound (B') of formula II (Z is an acyl) and has the reverse optically active configuration as that of the component A. For example, the objective mixture is prepared by allowing a microorganism in *Pseudomonas*, *Alcaligenes*, *Mucol*, *Phizopus*, *Aspergillus*, or *Phycomycetes*, or a biochemical catalyst originating from these microorganisms to act on a dl-isomer of compound A' or B' in the presence of an acyl donor or an acyl acceptor thereby effecting asymmetric esterification or asymmetric deacylation.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-124564

(43) 公開日 平成9年(1997)5月13日

(51) Int.Cl. C 07 C 215/44 219/24 C 12 P 13/00 41/00 // C 07 M 7:00	識別記号 7457-4H	序内整理番号 F I C 07 C 215/44 219/24 C 12 P 13/00 41/00	技術表示箇所 A
--	-----------------	---	-------------

審査請求 未請求 請求項の数4 OL (全4頁)

(21) 出願番号 特願平7-287543	(71) 出願人 日興リカ株式会社 東京都中央区日本橋室町4丁目4番10号
(22) 出願日 平成7年(1995)11月6日	(72) 発明者 入内島 忍 群馬県邑楽郡明和村大佐貢22
	(72) 発明者 井田 豊 群馬県邑楽郡明和村大佐貢22
	(72) 発明者 菊池 智 群馬県邑楽郡明和村大佐貢22
	(74) 代理人 弁理士 山本 亮一 (外1名)

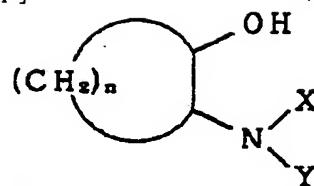
(54) 【発明の名称】 光学活性体混合物ならびにその製造方法

(57) 【要約】 (修正有)

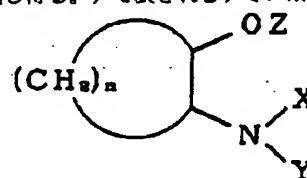
【課題】 本発明の課題は、光学的に不活性な (d 1  
- ) アミノアルコール又はそのエステルから光学的に活  
性なアミノアルコール又はアミノアルコールエステルを  
得ることにある。

【解決手段】 アミノアルコールの d 1 体又はアミノア  
ルコールエステルの d 1 体に、それぞれアシル供与化合  
物の存在下又はアシル受容化合物の存在下で生物化学的  
触媒を作用させて光学活性体混合物を製造する。

1  
【特許請求の範囲】  
【請求項1】 一般式 [I]



(式中、nは3～6の整数であり、XとYは同一または相異なるアルキル基、置換アルキル基またはアリール基で、置換または無置換のアルキレン鎖またはヘテロ原子を含むアルキレン鎖を形成し得る。)で表されるアミノ※

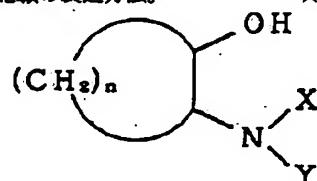


(式中、nは3～6の整数であり、Zはアシル基であり、XとYは同一または相異なるアルキル基、置換アルキル基またはアリール基で、置換または無置換のアルキレン鎖またはヘテロ原子を含むアルキレン鎖を形成し得る。)で表されるアミノアルコールエステルの光学活性体の混合物。

【請求項2】 一般式 [I] で表されるアミノアルコールのd1体にアシル供与化合物の存在下で生物化学的触媒を作用させて不斉エステル化を行うことを特徴とする請求項1記載の混合物の製造方法。

【請求項3】 一般式 [II] で表されるアミノアルコールエステルのd1体にアシル受容化合物の存在下で生物化学的触媒を作用させて不斉脱アシルを行うことを特徴とする請求項1記載の混合物の製造方法。

【請求項4】 生物化学的触媒がシュードモナス、アルカリゲネス、ムコール、リゾプス、アスペルギルス又はフィコミセスの各属の微生物あるいは該微生物由来の酵素である請求項2又は3記載の製造方法。★



(式中、nは3～6の整数であり、XとYは同一または相異なるアルキル基、置換アルキル基またはアリール基で、置換または無置換のアルキレン鎖またはヘテロ原子を含むアルキレン鎖を形成し得る。)で表されるアミノ

2  
\*【化1】

[I]

※アルコールの光学活性体およびそれと逆の立体配置を有する次の一般式 [II]  
【化2】

[II]

## ★【発明の詳細な説明】

20 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、光学分割剤および光学活性医薬を合成するためのキラル補助剤 (auxiliary) などとして有用な光学活性アミノアルコール類及びその製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】本発明の方法で得られる光学活性アミノアルコール類の一般的な製造方法は知られていない。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】従って、本発明の課題は、光学的に不活性な (d1-) アミノアルコール又はそのエステルから光学的に活性なアミノアルコール又はアミノアルコールエステルを得ることにある。

【0004】

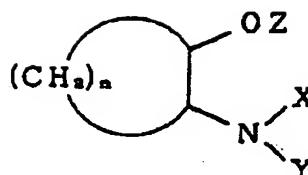
【課題を解決するための手段】すなわち、本発明は、一般式 [I]

【化3】

[I]

アルコールの光学活性体およびそれと逆の立体配置を有する次の一般式 [II]

【化4】



(式中、 $n$ は3～6の整数であり、 $Z$ はアシル基であり、 $X$ と $Y$ は同一または相異なるアルキル基、置換アルキル基またはアリール基で、置換または無置換のアルキレン鎖またはヘテロ原子を含むアルキレン鎖を形成し得る。)で表されるアミノアルコールエステルの光学活性体の混合物ならびに請求項2～4に記載の該混合物の製造方法を要旨とするものである。

【0005】原料基質となる前記式【I】で表される $d$ 1-アミノアルコールは、例えば、公知資料【J. Med. Chem. 32, 1217 (1989); J. Prakt. Chem. 32, 69 (1966); Chem. Abstr. 85, 77722z】などに述べられているシスまたはトランスの2-(ジメチルアミノ)シクロペンタノール、2-(エチルプロピルアミノ)-、2-(ベンジルメチルアミノ)-、2-(ジイソプロピルアミノ)-、2-(1-ビペリジニル)-、2-(1-ピロリジニル)-、2-(4-フェニル-1-ビペリジニル)-、2-(4-メチル-1-ビペラジニル)-、2-(4-モルホリニル)-及び2-(4-チアモルホリニル)-シクロヘキサンオールならびに2-(メチルフェニルアミノ)シクロオクタノールなどである。

【0006】またアシル供与化合物としては、例えば、酢酸ビニル、プロピオン酸ビニル、ラウリン酸ビニル、モノクロロ酢酸ビニル、ジケテンなどのビニル化合物；無水酢酸、無水プロピオン酸、無水コハク酸などの有機酸無水物；酢酸ブチル、モノクロロ酢酸エチルなどのエステル類；トリアセチン、トリブチリン、トリオレインなどのトリグリセリド類を挙げることができる。これらのアシル供与化合物は、通常、基質である $d$ 1-アミノアルコール1モル当たり0.3～3モル程度の範囲量が用いられる。好ましい使用量は、0.6～2モルの範囲である。

【0007】更に、原料基質となる前記式【II】で表される $d$ 1-アミノアルコールエステルとしては、例えば、前記式【I】で表されるアミノアルコールのアシル化物、換言すれば、有機酸エ斯特ル類であって、そのエ斯特ル化に係る有機酸としては、例えば、酢酸、酪酸、オクタン酸、オレイン酸などの飽和又は不飽和脂肪酸、あるいはモノクロロ酢酸等が代表的である。前記式【I】で表される基質は、公知資料【Can. J. Chem. 51, 2469 (1973); J. Org. Chem. 33, 3480 (1968)】によって容易に入手できる。アシル受容化合物としては水及びメタノール、エタノール、ブタノールなどのアルコール類を挙げることができる。

## 【II】

これらは、通常、過剰に用いる。

【0008】本発明の方法に用いられる生物化学的触媒は、アシル供与化合物の存在下で $d$ 1-アミノアルコール【I】を不斉エ斯特ル化し得るか、又はアシル受容化合物の存在下で $d$ 1-アミノアルコールエ斯特ル【II】を不斉脱アシルし得る微生物または酵素である。そのような微生物としては、例えばシュードモナス、アルカリゲネス、ムコール、リゾーブス、アスペルギルスまたはフィコミセスの各属に属する微生物類を挙げることができる。更に、これら微生物から得られた酵素も用い得る。いずれの場合もシュードモナスが好ましい。これらの酵素は固定化などの修飾を行ったものも用い得る。

【0009】なお、生物化学的触媒は再使用が可能である。不斉エ斯特ル化と不斉脱アシルによって得られるアルコール【I】とエ斯特ル【II】の光学活性体混合物は、通常、互いに逆の立体配置を有する化合物の混合物である。また、微生物の種類により、不斉エ斯特ル化が得意なもの、不斉脱アシルが得意なもの、両者をなし得るものがあり、逆の光学活性体混合物を与える場合がある。目的によりそれらを使い分けることができる。

【0010】本発明の方法を実施するに当たっては、不斉エ斯特ル化の場合には、基質となる $d$ 1-アミノアルコール【I】にアシル供与化合物と生物化学的触媒を加え、好ましくは、振とう又は攪拌して行う。溶媒の使用は、必須ではないが、ヘキサン、オクタン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエンなどの脂肪族および芳香族炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、トリクロロエチレンなどの含ハロ溶媒を適宜用いることができる。また、不斉脱アシルの場合には、基質となる $d$ 1-アミノアルコールエ斯特ル【II】にアシル受容化合物と生物化学的触媒を加えて、好ましくは、振とう又は攪拌して行う。リン酸緩衝液などの緩衝剤の使用が望ましい場合が多い。

【0011】本発明の方法によって得られる混合物から、クロマトグラフィー、蒸留又は抽出などの操作によって、光学活性のアミノアルコール【I】およびアミノアルコールエ斯特ル【II】を分離取得することができる。

## 【0012】

【作用】本発明の方法によれば、(d1-)アミノアルコール又は(d1-)アミノアルコールエ斯特ルのいずれから出発しても工業的に有利にこれらの光学活性体混合物を製造することができる。

## 【0013】

【実施例】次に、具体例により、本発明を更に詳細に説明する。

## 実施例 1

酢酸ビニル (2.58 g, 30 mモル) と d1-トランス-2-(1-ビペリジニル) シクロヘキサンオール (1.83 g, 10 mモル) の混合物に、生物化学的触媒としてアマノP [ショードモナス起源のリバーゼ、天野製薬(株)製] (0.4 g) を加え、室温で一晩攪拌した。濾過して酵素を回収し、滤液を濃縮して光学活性体混合物を得た。この混合物にトルエン (15 ml) 及び水 (10 ml) を加え、更に 6N 塩酸 (0.8 ml, 4.8 mモル) を加えて攪拌した。静置してトルエン層を分離し、脱水、濃縮して、酢酸 (R, R)-2-(1-ビペリジニル) シクロヘキシリル (1.0 g, 4.4 mモル) を得た。水層を 5N 水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性としてトルエンで抽出し、脱水、濃縮して、(S, S)-2-(1-ビペリジニル) シクロヘキサンオール (0.8 g, 4.4 mモル) を得た。

## 【0014】実施例 2

モノクロロ酢酸ビニル (3.62 g, 30 mモル) と d1-トランス-2-(1-ビペリジニル) シクロヘキサンオール (1.83 g, 10 mモル) 混合物に、アマノP (0.2 g) を加え、室温で一晩、攪拌した。実施例1と同様に処理して、モノクロロ酢酸 (R, R)-2-(1-ビペリジニル) シクロヘキシリル (1.1 g, 4.2 mモル) と (S, S)-2-(1-ビペリジニル) シクロヘキサンオール (0.8 g, 4.4 mモル) を得た。

## 【0015】実施例 3

0.1M リン酸緩衝液 (pH 7, 25 ml) に、酢酸 d1-トランス-2-(1-ビペリジニル) シクロヘキシリル (2.25 g, 10 mモル) を加えて 6N 塩酸で pH 7 に調整した。アマノP (60 mg) を加え、室温で一晩、攪拌して光学活性体混合物を得た。トルエンで抽出し、脱水、濃縮して、酢酸 (S, S)-トランス-2-(1-ビペリジニル) シクロヘキシリル (1.0 g, 4.4 mモル) を得た。水層を 5N 水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にした後、トルエンで抽出し、脱水、濃縮して、(R, R)-トランス-2-(1-ビペリジニル) シクロヘキサンオール (0.85 g, 4.6 mモル) を得た。

## 【0016】実施例 4

0.1M リン酸緩衝液 (pH 7, 25 ml) に、酢酸 d1-シス-2-(1-ビペリジニル) シクロヘキシリル (2.53 g, 10 mモル) を加え、6N 塩酸で pH 7 とした。アマノP (60 mg) を加え、室温で一晩、振とうして光学活性体混合物を得た。トルエンで抽出し、脱水、濃縮して、酢酸 (S, R)-シス-2-(1-ビペリジニル) シクロヘキシリル (1.1 g, 4.35 mモル) を得た。水層を 5N 水酸化ナトリウムでアルカリ性とした後、トルエンで抽出し、脱水、濃縮して (R, S)-シス-2-(1-ビペリジニル) シクロヘキサンオール (0.8 g, 4.4 mモル) を得た。

## 【0017】

【発明の効果】本発明の方法によれば、高光学純度のアミノアルコール類を容易に得ることができる。